

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Epidemiología, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica del Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios del Posgrado en Pediatría para optar al grado y título académico de Especialista en Pediatría

Dr. Jorge Eduardo Delgado Arguedas

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2020**

INVESTIGADORES

- Investigador principal:

- Dra. Karla Mariela Chaves Herrera
Hematóloga Pediatra
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: karlachaves@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dr. Jorge Eduardo Delgado Arguedas
Residente Pediatría
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: jdelgado342@gmail.com
- Dra. Gabriela Soto Herrera
Hematóloga Pediatra
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: gabrielasotoherrera@yahoo.com
- Dra. Carolina Espinoza Contreras
Residente Medicina Interna
Hospital San Juan de Dios
Correo electrónico: caroe04@hotmail.com

DEDICATORIA

A Mamago...

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todo el equipo de subinvestigadores, a la Dra. Chaves mi tutora, este trabajo de investigación es producto de un largo y arduo trabajo, gracias por su apoyo.

A mi padre y hermano por ser fuente de apoyo durante mis años de estudio, a mi madre por siempre haber sido incondicional y mi guía, aunque ya no estás a mi lado, te siento tan cerca como siempre al cumplir este sueño.

A mis amigos, profesores, tutores, compañeros de residencia y personal del hospital, quienes formaron parte de estos tres años de formación.

14 de noviembre de 2020

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "Epidemiología, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños. con el código CEC-HNN-029-2019.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dr. Jorge Eduardo Delgado Arguedas
Cédula: 205920364
Código Médico: 11800



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Jorge Eduardo Delgado Arguedas, con cédula de identidad 205920364, en mi condición de autor del TFG titulado

Epidemiología, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños, del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Jorge Eduardo Delgado Arguedas.

Número de Carné: A31718 Número de cédula: 205920364.

Correo Electrónico: jdelgado342@gmail.com.

Fecha: 14 de noviembre de 2020 Número de teléfono: 8858-8940.

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Karla Mariela Chaves Herrera.


JORGE
EDUARDO
DELGADO
ARGUEDAS
(FIRMA)

Firmado
digitalmente por
JORGE EDUARDO
DELGADO
ARGUEDAS (FIRMA)
Fecha: 2020.11.05
11:38:38 -06'00'


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

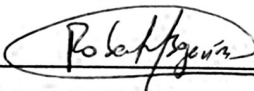
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Pediatría




Dra. Karla Mariela Chaves Herrera
Tutor



Dra. Gloriana Loría Chavarría
Lectora



Dr. Roberto Bogarín Solano
Coordinador Posgrado de Pediatría



Dr. Jorge Eduardo Delgado Arguedas
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	ix
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	x
ABREVIATURAS.....	xii
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
PACIENTES Y MÉTODOS.....	10
ASPECTOS ÉTICOS	13
FUENTES DE FINANCIAMIENTO	14
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES.....	33
LIMITACIONES Y SESGOS.....	36
RECOMENDACIONES	37
ANEXOS	38
CUADROS.....	38
FIGURAS.....	51
BIBLIOGRAFÍA	54

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis neutropénica (EN) es un síndrome clínico caracterizado por fiebre, dolor abdominal y engrosamiento de la pared intestinal, principalmente en pacientes sometidos a esquemas intensivos de quimioterapia. La incidencia de la enterocolitis neutropénica en niños con cáncer es desconocida, se presume que la falta de consenso en los criterios diagnósticos y en la definición de enterocolitis neutropénica como tal, son la principal causa de esta variabilidad. Se desconoce la cifra exacta en nuestro medio. La patogénesis de la EN, está relacionada con el daño de la mucosa intestinal por drogas citotóxicas, facilitando la invasión bacteriana secundaria por bacilos entéricos gramnegativos productores de β lactamasa de espectro extendido y, en menor escala de cocos grampositivos y anaerobios. En nuestro Hospital se usa el ultrasonido para confirmar el diagnóstico de EN. Su evolución dependerá en gran medida del diagnóstico clínico y radiológico oportuno, así como de la cobertura antibiótica apropiada y el conocimiento de las indicaciones claras de la intervención quirúrgica. **Pacientes y métodos:** Se realizó estudio descriptivo retrospectivo observacional, desarrollado en el departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el periodo comprendido entre 2010 al 2020 en pacientes con enterocolitis neutropénica. El objetivo principal fue caracterizar cómo debutan, evolucionan y sobreviven los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica, en el Hospital Nacional de Niños en el periodo de estudio y determinar si dichas características se relacionan a lo descrito con dicha patología a nivel internacional. Posterior al llenado de los formularios los datos fueron ingresados en un formulario diseñado en Epidata para su posterior análisis. Todos los análisis fueron desarrollados por medio Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA). **Resultados:** La tasa de incidencia de EN por pacientes con leucemia es de 2.4 por cada 100 casos de cánceres entre los que reciben quimioterapia. 72.9% de los eventos ocurrieron en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda. La distribución de los eventos según la presencia de criterios mayores y menores se evidenció que el 57.5%(23/40) presentaron criterios menores y el 42.5%(17/40) criterios mayores, La triada característica (neutropenia, fiebre y dolor abdominal) estuvo presente en el 32.5% de los eventos. Sólo en 32 eventos de los 40 analizados (80%), se realizó toma de cultivos, encontrando un germen causal en 110 casos. El compromiso a nivel del colon ascendente se documentó en el 37.5% de los eventos, seguido del intestino delgado en el 25%. Hubo recurrencia de la EN en 3 de los pacientes estudiados (8%), todos correspondientes a pacientes con leucemia. La presencia de complicaciones fue del 12.5%. Se identificó 3 pacientes fallecidos, asociada a la EN.

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tablas	Página
Cuadro 1: Características demográficas de pacientes con Enterocolitis Neutropénica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	39
Cuadro 2: Distribución de pacientes con Enterocolitis Neutropénica según diagnóstico Hemato-Oncológico. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	40
Cuadro 3: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según etapa tratamiento. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	41
Cuadro 4: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según tratamiento previo. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	42
Cuadro 5: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según presentación clínica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	43
Cuadro 6: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según presencia de neutropenia al diagnóstico. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	44
Cuadro 7: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según tipo y resultado de cultivo. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	44
Cuadro 8: Distribución de casos de Enterocolitis Neutropénica con cultivo positivo según germen aislado. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	45
Cuadro 9: Distribución de eventos de Enterocolitis según grosor de la mucosa intestinal. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	46

Cuadro 10: Distribución de eventos de Enterocolitis según región intestinal comprometida. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	46
Cuadro 11: Distribución de eventos de Enterocolitis según antibiótico y procedimiento indicado como parte del tratamiento. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	47
Cuadro 12: Distribución de eventos de Enterocolitis según requerimientos de atención por enfermedad grave y presencia de complicaciones. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	48
Cuadro 12: Distribución de eventos con Enterocolitis Neutropénica según presencia de criterios mayores y menores. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	49
Cuadro 13: Comparación de características de evento de Enterocolitis Neutropénica según de severidad presente. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020	50
Cuadro14 : Determinación de tasa incidencia acumulada de tiflitis en pacientes con diagnóstico de cáncer en general en menores de 13 años. Costa Rica, 2010-2020	51
Cuadro 15: Determinación de tasa incidencia acumulada de tiflitis en pacientes con leucemias en menores de 13 años. Costa Rica, 2010-2020	52

Figuras

Página

<i>Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de seguimiento de posterior a diagnóstico de evento de Enterocolitis Neutropénica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020</i>	53
--	----

ABREVIATURAS

- HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
- EN: Enterocolitis neutropénica
- US: Ultrasonido
- TAC: Tomografía axial computarizada
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- NVO: Nada vía oral
- LLA: Leucemia Linfocítica Aguda
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda
- FEC: Factor estimulante de colonias
- OMS Organización Mundial de la Salud
- GdH: Clostridium difficile Glutamato Deshidrogenasa

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis neutropénica (EN), también conocida como tiflitis (palabra que se deriva del término griego typhlos que significa ciego), síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico observado en pacientes neutropénicos caracterizado por fiebre, dolor abdominal y engrosamiento de la pared intestinal, en la cual se puede detectar edema, ulceración, necrosis, hemorragia y neumatosis (1,2,3).

La región del colon más afectada es el ciego, pero puede extenderse al íleon terminal, otras partes del intestino delgado y a cualquier región del colon (4,5). Esta predilección por el ciego se presume que es secundaria a su distensibilidad y limitación de riego sanguíneo (3,6)

Se presenta principalmente en niños y niñas con leucemia aguda que han recibido esquemas intensivos de quimioterapia. La EN se observa también en otras malignidades de la infancia como linfomas y tumores sólidos, así como en patologías no malignas, como anemia aplásica o neutropenia de otros orígenes, sin historia de uso de quimioterapia (3,7). Además, ha sido detectada en pacientes en tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana en estadio IV de la OMS o trasplante de células madre hematopoyéticas (3,8).

La patogénesis de la EN probablemente está relacionada con el daño de la mucosa intestinal por drogas citotóxicas, asociado a un estado de neutropenia, que lleva a edema de la mucosa intestinal, con engrosamiento de los vasos y ruptura de la superficie de la mucosa, facilitando la invasión bacteriana secundaria (3), también llamada traslocación bacteriana. Así mismo, se ha planteado que la infiltración de la enfermedad maligna puede ser un factor de riesgo que influye en la patogénesis (3). En estas condiciones de la pared intestinal, la posibilidad de infección invasiva es muy alta (9).

Entre los organismos más importantes que se han identificado asociados a EN están: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Streptococcus* species, *Candida albicans* y Citomegalovirus (1,10).

Debido a la alta prevalencia de infecciones por bacilos entéricos Gramnegativos productores de β lactamasa de espectro extendido, y en menor escala de cocos Grampositivos y anaerobios que se han incriminado como causa en la EN, el tratamiento empírico inicial debe realizarse con antimicrobianos bactericidas y de amplio espectro, en forma intravenosa e inmediata (2,3,9,11,12). Además, debe incluir resucitación agresiva con líquidos, corrección de trastornos hidroelectrolíticos y reposo intestinal (2,3).

Con ese razonamiento es que la cobertura antibiótica propuesta incluye la combinación de piperacilina/tazobactan (β lactámicos: penicilina anti-pseudomonas/inhibidor de la β -lactamasa) (2,3,9,12,13,14). Es importante anotar que estos organismos asociados a EN, reflejan el patrón local de gérmenes aislados en otros pacientes con fiebre y neutropenia, ya que la inmunosupresión de estos pacientes y el uso frecuente de antibióticos cambia su flora intestinal normal y facilita la colonización por agentes menos comunes (3).

Actualmente, se ha empleado la glutamina, un aminoácido no esencial, relacionado con importantes procesos bioquímicos, como la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, además de ser un importante donador de nitrógeno para procesos anabólicos, en relación con su función en los procesos de división celular, actualmente la suplementación con glutamina se ha asociado con la reducción de complicaciones infecciosas y acortamiento en tiempo de hospitalización en pacientes críticos. su uso principalmente por medio de nutrición parenteral, con resultados que eventualmente podrían beneficiar su uso en los pacientes con enterocolitis neutropénica (3,15).

Con respecto a la epidemiología, la verdadera incidencia de la enterocolitis neutropénica en niños con cáncer es desconocida, sin embargo, se menciona que ha variado de 0.38% a 9.3% (16). Un análisis sistemático de la literatura hasta el 2004, concluyó que la incidencia de enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos era inclusive del 46%, cuando los reportes incluían autopsias. Así mismo, concluyeron que, la incidencia es de 5.3% en pacientes adultos con alguna malignidad hematológica, con dosis alta de quimioterapia por tumores sólidos o anemia aplásica (17). Se presume, que la falta de consenso en los criterios diagnósticos y en la definición de EN como tal, son la principal causa de esta variabilidad de incidencia, así como la variedad de protocolos quimioterapéuticos utilizados (17,18). Se desconoce la cifra exacta en nuestro medio.

Dentro de las características demográficas, raza y sexo no se asocian al desarrollo de EN. Respecto a la edad, se ha encontrado que entre más edad tenga el niño, mayor es el riesgo de presentarla (1). En el paciente pediátrico oncológico, aquellos con leucemia o linfoma presentan un mayor riesgo de desarrollar EN (1). Debe sospecharse EN en el paciente neutropénico (neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$) que se presente con fiebre, dolor abdominal (principalmente si se localiza en el cuadrante inferior derecho) y tenga el antecedente de haber recibido quimioterapia citotóxica en las últimas 2 semanas. Síntomas que pueden asociarse son distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea (puede ser sanguinolenta) y constipación. Se pueden presentar además signos de irritación peritoneal, perforación intestinal, sepsis (en 30% de los casos) y shock (1,3,5,7,19). Es útil mencionar, que un mismo paciente puede presentar varios episodios de EN (1,3).

Estudios como los de Wade et al, en 1990 y 1992, demostraron que la mayoría de sus pacientes estuvieron neutropénicos durante una semana antes de desarrollar los síntomas abdominales y que la recuperación hematológica de los neutrófilos, después del episodio de enterocolitis neutropénica, fue asociada con mejor pronóstico de sobrevida (20,21).

Los agentes quimioterápicos más frecuentemente implicados en el desarrollo de EN en niños son: citosina arabinósido, gemcitabina, metotrexate, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, leucovorin, daunomicina, Idarrubicina, etopósido, 5 fluoracilo, carboplatino y esteroides (1,3,6,18,22).

La EN es una entidad con síntomas no específicos, que puede confundirse con otras enfermedades gastrointestinales. Entre los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta están, la colitis pseudomembranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, intususcepción intestinal, colangitis, pancreatitis, colitis isquémica y otras colitis infecciosas (3,23,24). Por lo general, el diagnóstico se realiza con uno o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor abdominal (espontáneo o a la palpación), acompañado de un engrosamiento de la pared intestinal igual o mayor a 4 milímetros (3,6).

Si bien casi todos los pacientes presentan la clásica tríada de fiebre, dolor abdominal y neutropenia, hay que recordar que puede estar ausente al momento del diagnóstico, por lo que un alto índice de sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico precoz (1). Se ha descrito que en 12% de episodios de EN, los pacientes nunca estuvieron neutropénicos (1).

Tanto la tomografía computarizada (TAC), como la ultrasonografía (US) permiten medir con precisión el grosor de la pared intestinal, aunque en el último debe tomarse en consideración la variabilidad inherente, al ser operador dependiente. Algunos centros prefieren utilizar la TAC, ya que es útil para diferenciar esta entidad de otros posibles diagnósticos (1,6,7,11). Sin embargo, ambos estudios de imágenes no son excluyentes, y en un determinado caso, ambas técnicas pueden ser empleadas.

Los enemas de bario y los estudios endoscópicos están contraindicados, debido a la alta posibilidad de perforación (3,6,18).

En nuestro Hospital se usa el US para confirmar el diagnóstico de EN, ya que es un estudio de imagen muy sensible, no invasivo, de bajo costo y además se evita la masiva irradiación ionizante a la que se somete un paciente cuando se le practica un TAC.

El engrosamiento de la pared intestinal no es un signo patognomónico de EN, pero sí es un dato clave para soportar el diagnóstico y monitorizar la evolución, ya que, a mayor engrosamiento, mayor severidad y duración del cuadro clínico (3,5,6,18,25).

Cartoni et al, demostró que la mortalidad de los pacientes con enterocolitis aumentaba significativamente cuando el engrosamiento de la pared intestinal era superior a 10mm (mortalidad de 29.5%), en comparación con los pacientes que tenían un engrosamiento de la pared inferior a 10mm (mortalidad de 4.2%) (26).

Debido a la variedad de criterios para definir EN, Nestor y Rolston, propusieron dividir los criterios en mayores y menores, siendo los mayores: neutropenia, engrosamiento de la pared intestinal mayor a 4 mm en al menos 30 mm de longitud intestinal y fiebre. Los criterios menores incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, cólicos, diarrea y sangrado gastrointestinal en el tracto inferior, actualmente el principal criterio mayor requerido para diagnóstico es la medida del grosor de la pared intestinal, acompañado al menos de un criterio menor (25).

La literatura sugiere los siguientes estudios para el abordaje y seguimiento del paciente con EN: hemograma completo, pruebas de función hepática, renales, electrolitos y proteínas séricas, pruebas de coagulación (TP, TPT y plaquetas), hemocultivos periféricos obtenidos de punción de dos sitios anatómicos diferentes, cultivo de heces para estudios completos bacteriológicos y virales (especialmente cultivo por *C. difficile*), ultrasonido de abdomen al diagnóstico y proteína C reactiva.

La mayoría de los pacientes con EN son exitosamente tratados con un manejo médico enérgico y conservador, sin necesidad de cirugía (3,5,6,7,8,18). Sin embargo, cuando hay zonas necróticas del colon, se produce perforación entre otras complicaciones, por lo que la cirugía tiene un rol fundamental y protagónico (3,6,7,18,25).

No existe un tratamiento estandarizado para el manejo de la EN, por lo que la estrategia terapéutica para cada paciente debe ser individualizada y evaluada día a día. En nuestro medio, el abordaje comienza con una valoración de la readecuación o suspensión de la quimioterapia, reposo intestinal, e inicio de antibioticoterapia de amplio espectro, (3,15), en casos particulares, la combinación de ceftazidime y vancomicina con metronidazol, son las opciones de cobertura, principalmente si se sospecha de microorganismos resistentes o infección por *C difficile* (3,18). Si después de recibir una terapia antimicrobiana adecuada durante 72 horas, la fiebre persiste, se complementa el previo tratamiento por medio de terapia antifúngica.

En cualquier momento de la evolución, la terapia antibiótica se puede modificar con base en nuevos hallazgos clínicos que presente el paciente, o a la positividad de cultivos de sangre o de otros sitios.

El reposo intestinal estricto, suspendiendo la vía oral por un período mínimo de 8 días y la nutrición parenteral desde el momento del diagnóstico son esenciales en la recuperación de los pacientes. Se puede valorar colocar sonda nasogástrica en caso de que haya mucha distensión abdominal.

Aún no existe un consenso sobre el uso del factor estimulante de colonias granulocítico, sin embargo, se sugiere que puede ser útil en niños con enfermedad maligna en remisión que tengan <500 neutrófilos/mm³, en neutropenia profunda (menos de 100 neutrófilos/ml), enfermedad primaria descontrolada e infección fúngica invasiva (3,17).

En la EN, la cirugía puede ser necesaria en cualquier momento de la evolución. Sin embargo, se debe reservar para el paciente que presente alguna de las siguientes complicaciones: perforación intestinal, desarrollo de alguna otra condición quirúrgica (peritonitis, apendicitis, abscesos, etc.), obstrucción intestinal o sangrado digestivo activo y persistente, sin coagulopatía (3, 5, 6, 7, 18, 19,22, 25). La indicación quirúrgica más importante en EN se encuentra en pacientes con una evolución tórpida o un deterioro clínico, quienes incluso en ocasiones, han logrado una mejoría o estabilización durante la fase aguda del proceso.

En conclusión, la enterocolitis neutropénica es una complicación que debe ser considerada en los pacientes con protocolos de quimioterapia intensivos, que cursen con dolor abdominal y fiebre. Su evolución dependerá en gran medida del diagnóstico clínico y radiológico oportuno, así como de la cobertura antibiótica apropiada y el conocimiento de las indicaciones claras de la intervención quirúrgica.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de Costa Rica, es el único centro terciario de referencia pediátrico para el manejo para los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica a nivel de nuestro país. Resulta de gran importancia conocer la realidad nacional respecto a esta patología, su epidemiología, características clínicas en la presentación inicial, evolución, respuesta al tratamiento, complicaciones y morbimortalidad, por lo cual se plantea el presente trabajo de investigación. No hay estudios previos en nuestra institución sobre esta patología.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Analizar la epidemiología, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Nacional de Niños de 01 enero 2010 a 31 setiembre 2020, con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica en el periodo de estudio propuesto.
2. Determinar las manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales de los pacientes en los que se estableció el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.
3. Establecer la incidencia de la Enterocolitis Neutropénica en los pacientes de Leucemia Linfóide Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Linfomas, tumores sólidos y Anemia aplásica.
4. Determinar si hubo un esquema de quimioterapia o tratamiento quimioterapéutico con mayor incidencia de asociarse con el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.
5. Describir el método de imágenes utilizado para establecer el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica, ultrasonido abdominal vrs tomografía axial computarizada.
6. Analizar la evolución y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.
7. Determinar cuántos pacientes requirieron manejo quirúrgico y establecer correlación entre el grosor de la pared intestinal y la necesidad de dicha intervención.
8. Determinar complicaciones asociadas con el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.
9. Establecer la mortalidad por Enterocolitis Neutropénica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo observacional, desarrollado en el departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera en el periodo comprendido entre 2010 al 2020 en pacientes con Enterocolitis Neutropénica; a partir de la base de datos proporcionada por el departamento de Hemato-Oncología y el servicio de estadística del Hospital Nacional de Niños. Dado que no se cuenta con un código específico para el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica, se realiza la búsqueda de pacientes con los códigos K.37 (apendicitis no especificada) y R10.1-4 (dolor abdominal), de los pacientes hospitalizados en el periodo de tiempo que abarca el estudio.

Para el propósito del estudio, se utilizaron definiciones como: tríada diagnóstica, para los pacientes en los que se documentó la presencia de fiebre, neutropenia y dolor abdominal; criterios de severidad: paciente fallecido debido a complicaciones asociadas a la EN, paciente con internamiento en UCI, paciente sometido a cirugía con relación a EN y aquellos pacientes que se mantuvieron NVO por más de diez días. El registro de los pacientes se realizó por medio de la documentación de edad, sexo, diagnóstico de base, régimen terapéutico utilizado previo al inicio de síntomas, síntomas clínicos, presencia y duración de neutropenia (definida como moderada para el conteo de neutrófilos absolutos entre 500-1000/uL y severa con conteo menor a 500/uL de neutrófilos absolutos), además del manejo médico y quirúrgico de cada paciente.

Población del estudio

Pacientes ingresados en el HNN entre el 01 enero 2010 a 31 setiembre 2020, con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Nacional de Niños del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020, con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica o “Tiflitis”.

Criterios de exclusión

Pacientes con expediente clínico incompleto (faltante de más de 20%) o no localizable.

Tamaño de la muestra

Se revisó un total de 54 expedientes con el diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica según la información obtenida de la base de datos del servicio de Hemato-Oncología y según los diagnósticos con los códigos K.37 (apendicitis no especificada) y R10.1-4 (Dolor Abdominal) del servicio de estadística.

El número total recopilado fue de 37 pacientes, 3 de los cuales presentaron 2 eventos, para un total de 40 eventos de Enterocolitis Neutropénica analizados.

Análisis de los datos

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes dividido en características de los pacientes y en características de los eventos, esto ya que 3 pacientes el evento se repitió durante el periodo de seguimiento.

La determinación de frecuencias se realizó para la distribución según sexo, grupo de edad, raza, condición de salud, enfermedad de fondo, tipo de tumor, etapa de tratamiento, sintomatología y hallazgos presentes al momento del diagnóstico.

Se recopiló la información de los hallazgos de laboratorio y de gabinete, con la identificación de las porciones comprometidas de intestino, el tratamiento indicado, la presencia de complicaciones, causas de defunción y su asociación con EN y presencia de criterios mayores, menores, así como la presencia de triada característica.

Posteriormente se realizó la determinación de la sobrevida global al mes y al año posterior a la fecha registrada del evento de enterocolitis neutropénica. Las fechas de defunción fueron tomadas del registro oficial del Registro Civil del Tribunal Supremo de Elecciones.

Se estimó la incidencia anual y para el periodo de incidencia de EN tanto diferenciado para el grupo de pacientes con leucemia y pacientes con cáncer. El denominador utilizado para la determinación de la incidencia fue la población menor a 13 años basados en las proyecciones del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) disponibles en el sitio oficial de la institución (1). La estimación del grupo de menores de 13 años al contar con determinaciones quinquenales dadas por el INEC, se determinó por medio de la extrapolación por medio de la estimación de Karup-King-Newton. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CEC-HNN-029-2019.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El principio de beneficencia no fue alterado. No hay beneficio para el paciente, pero sí para los futuros pacientes y para confeccionar guías de manejo para el Departamento de Hemato-Oncología para el manejo de los pacientes con este diagnóstico.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos, por tanto, no hubo ningún tipo de discriminación por sexo, raza, edad, condición socioeconómica, profesión de fe.

No maledicencia: el riesgo del estudio es menor al mínimo

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

La lista de pacientes ingresados con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, se obtuvo del registro por parte del servicio de estadística y del servicio de Hemato-Oncología.

La información analizada se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos físicos, así como de las bases de datos de expedientes previamente digitalizados y microfilmados, almacenados en la base de datos del HNN.

Se realizó la revisión de 54 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica o “tiflitis”, de los cuales 17 cumplieron con el criterio para ser excluidos del estudio (documentación incompleta mayor al 20%).

Un total de 37 pacientes fueron evaluados, con un total de 40 eventos de EN, de los cuales la distribución de los casos según sexo evidenció que el 51.4%(19/37) fueron del sexo masculino y el 48.6% (18/37) corresponde al sexo femenino. Cuadro 1.

El rango de edad demostró que el 35.1% (13/37) fueron pacientes entre los 6 a 10 años, siendo menor la incidencia en pacientes menores de un año con 5.4% (2/37) Cuadro 1. La totalidad de casos fueron de raza blanca.

La distribución según condición del estado nutricional evidenció que el 72.9% (27/37) se catalogaron como eutróficos, condición más frecuente dentro de los pacientes estudiados, seguido de los casos con desnutrición proteico-calórica en el 24.3% (9/37). Sólo se encontró un paciente en condición de obesidad, para un 2.7% (1/37). Cuadro 1.

La patología de fondo más asociada con Enterocolitis Neutropénica fue la Leucemia Aguda (Leucemia Linfóide Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia

Bilineal) con 27 pacientes para un total de 72.9%; 4 pacientes con Linfoma (10.8%); 5 pacientes con tumores sólidos (13.5%) y un caso de Anemia Aplásica (2,5%) Cuadro 2.

En la evaluación de eventos de Enterocolitis Neutropénica, se presentaron un total de 40 eventos en el periodo, con una recurrencia en 3 de los pacientes estudiados 7.5% (3/40).

Al evaluar la fase de tratamiento al momento del evento, 42.5% (17/40) se encontraba en fase de inducción de la LLA, seguido por la fase de consolidación de la LLA en el 30% (12/40) y 15% (6/40) en fase de mantenimiento de la LLA. Los casos de pacientes con protocolos de tumores sólidos específicos según patología correspondieron a un 12.5% (5/40). Tres eventos (7.5%) ocurrieron posterior a haber recibido protocolos de LMA (incluida la paciente con Leucemia Bilineal) e igual número posterior a protocolos de linfoma (incluida una paciente catalogada como LLA L3 Burkitt). Uno de los eventos se registró en una paciente con anemia aplásica, quien no había recibido quimioterapia (2.5%, 1/40). Cuadro 3.

En 97.5% (39/40) de los eventos evaluados, se documentó el antecedente de tratamiento quimioterapéutico 2 a 3 semanas previo al cuadro de EN, con la siguiente distribución: Metotrexate en el 72.5% (29/40), Vincristina en el 62.5% (25/40), esteroides un 55% (24/40) con 12 casos relacionados a Dexametasona y 12 a Prednisona. El uso previo de esteroide no estuvo asociado con un mayor grado de severidad ($p=0.12$). Se registró el uso de factor estimulante de colonias (FEC) en el 17.5% (7/40) de los eventos estudiados. Cuadro 4.

La distribución de los eventos según la presencia de criterios mayores y menores se evidenció que el 57.5%(23/40) presentaron criterios menores y el 42.5%(17/40) criterios mayores. La triada característica (neutropenia, fiebre y dolor abdominal) estuvo presente en de neutropenia, fiebre y dolor abdominal se presentó en el 32.5%(13/40) de los casos

El 85% (34/40) manifestó dolor abdominal como principal síntoma, seguido de la fiebre 45% (18/40) y en menor frecuencia la mucositis con el 2.5% (1/40) Gráfico 3. Al analizar el tiempo de evolución con los síntomas, el 92.5% (37/40) registró una evolución de más de 12 horas de los síntomas previo a la realización del diagnóstico. En cuanto al antecedente de estreñimiento, sólo en 15% de los casos (6/40) se encontraba presente, en 45% (18/40) de los eventos dicho hallazgo fue catalogado como desconocido o no consignado. Cuadro 5

La evaluación de la neutropenia al diagnóstico determinó que el 92.5% (37/40) de los eventos la presentaron; sólo en tres eventos se documentó la EN sin asociar neutropenia para un 7.5% (3/40). En los casos donde se documentó la neutropenia, la mayoría con 91.8% (34/37) cursaron con valores menores de 500 neutrófilos (neutropenia severa) y 8.1% (3/37) tenían valores de 500 a 1000 neutrófilos absolutos. Respecto a la duración de la neutropenia, en el 69.5%(16/37) fue mayor a 7 días. En el 43.25%(16/37) se desconocía el tiempo de duración. Cuadro 5-6.

Al estudiar la presencia de hipoalbuminemia, se documentó en el 35% (14/40) de los eventos estudiados.

Se realizó la recolección de cultivos en el 80% de los eventos (32/40). De estas muestras, se obtuvo hemocultivos positivos en el 31.2% (10/32) de los eventos, 3 coprocultivos positivos 9.3% (3/32) y un cultivo peritoneal positivo 3.1% (1/32). Los gérmenes más frecuentes fueron documentados por medio de hemocultivos: *Escherichia coli* y la *Candida albicans* en el 6.5% cada uno (2/31). La infección documentada por *Clostridium difficile* Glutamato Deshidrogenasa (GdH+) se reportó en 3 de los eventos (7.5%). Cuadros 7-8

En relación con los estudios de gabinete, el total de los eventos fueron evaluados por medio de ultrasonido o TAC. En 97.5% (39/40) se realizó ultrasonido y en menor número de casos 7.5% (3/40) se realizó ambos estudios.

Con respecto al grosor de la mucosa intestinal al momento del diagnóstico, predominan los eventos con afectación de 6mm 27.5% (11/40), seguido de 8mm 17.5% (7/40) y con un grupo de pacientes del 15% (6/40) con grosor superior a los 10mm. Únicamente en un evento no se anotó el grosor del intestino. Cuadro 9

La distribución de casos según el lugar de compromiso intestinal, documentó que el 37.5% (15/40) tuvo compromiso en el colon ascendente, seguido del intestino delgado en el 25%(10/40) de los casos, colon descendente y rectosigmoides con 12.5% (5/40) cada uno. Cabe mencionar que 3 pacientes tuvieron compromiso extenso con pancolitis (7.5%). No se registraron casos a nivel de colon transversal. En 5% (2/40) de los pacientes no se encontró registrado en el expediente la porción de intestino comprometida. Cuadro 10

La distribución de casos según antibiótico recibido, como parte del tratamiento, fue de 82.5% (33/40) con Vancomicina, en segundo lugar, Metronidazol en el 77.5%(31/40) de los casos, seguido por los Aminoglucósidos 65%, Ceftazidima 47.5%, Meropenem 32.5%, antifúngicos como Anfotericina B y Caspofungina 20% y en menor frecuencia Piperacilina-tazobactam en el 2.5% (1/40). Con respecto al manejo quirúrgico de los eventos, 30% (12/40) requirió intervención quirúrgica con desfuncionalización con ostomía en el 25% (10/40). Cuadro 11

La evaluación del requerimiento de atención por enfermedad grave, evidenció que el 22.5% (9/40) requirió traslado y manejo en unidad de cuidado intensivo, 20% (8/40) requirió ventilación mecánica asistida y el mismo número, soporte inotrópico. Cuadro 12

Con relación a la presencia de complicaciones, 12.5% (5/40) presentó síndrome compartimental abdominal, 10% (4/40) perforación intestinal e igual porcentaje shock séptico. Cuadro 12

El uso de glutamina como terapia probiótica no se encontró en ninguno de los casos evaluados.

La tasa de incidencia en el periodo estudiado de tiflitis tanto para leucemias, linfomas como tumores sólidos, fue de 2.4 casos por cada 100 casos. Con respecto a la tasa anual de incidencia de tiflitis en los pacientes con cáncer en general, evidenció cero casos para el 2013, hasta 5.7 casos por cada 100 en el 2011, año con mayor número de casos. Cuadro 14-15

La determinación de la tasa de incidencia acumulada de leucemias en el periodo 2010 a 2020 y en población menor a 13 años, evidenció un rango entre 5.1 casos por 100 habitantes. En los pacientes con diagnóstico de tiflitis durante el periodo evaluado, la incidencia fue de 4.4 por cada 100 casos con leucemia, en dichos pacientes evidenció que se encontró en el rango entre cero para el 2013 y 2016 a 9.8 casos por cada 100 para el 2011 como año con mayor tasa de incidencia. Cuadro 14-15

Con relación a la recurrencia de EN, cabe señalar el hallazgo de 3 pacientes, 6.3% (3/37) con recurrencia del evento. Estos pacientes fueron pacientes en seguimiento por leucemia linfocítica aguda, que mantenían esquemas de quimioterapia intensiva, además de previos hallazgos de neutropenia como factor de riesgo para el desarrollo de EN.

Desde el punto de vista de mortalidad, 7 pacientes se encontraban fallecidos al momento de la realización de este estudio, I, pero únicamente en 3 de los casos, la muerte fue asociada al evento de EN, para un 33.3% (3/7).

La determinación de la sobrevida global a los 30 días de seguimiento, fue de 89%(IC95% 67.9-96.6) para el conjunto de eventos analizados. Figura 1

DISCUSIÓN

El Hospital Nacional de Niños diagnosticó en el año 2019, 168 casos de enfermedad maligna en la edad pediátrica. De acuerdo con la estimación de casos nuevos de cáncer en Costa Rica para el mismo año, de la Caja Costarricense del Seguro Social, tenemos en promedio que el cáncer infantil representa 1,2% de los casos totales de cáncer del país. Dentro de la población pediátrica, la malignidad más frecuente es la hematológica, siendo la leucemia el cáncer más diagnosticado en niños, seguida por los tumores de sistema nervioso central y los tumores germinales, acorde con los datos para el año 2019. (38)

El cáncer es la cuarta causa de fallecimiento en niños mayores de un año; dentro de las causas de mortalidad en este grupo etario, tenemos las ocasionadas por la misma enfermedad o por complicaciones infecciosas, metabólicas o toxicidad de la misma quimioterapia (39)

Los niños con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollo de complicaciones gastrointestinales, entre las que se incluyen colecistitis, colangitis, apendicitis, colitis por citomegalovirus, colitis por *Clostridium difficile*, y enterocolitis neutropénica (EN) (35), las mismas representan condiciones inflamatorias del intestino delgado, colon e intestino grueso. La etiología de estas condiciones es incierta, pero se relaciona con la combinación de factores como el estado de inmunosupresión de los pacientes, la lesión de mucosa intestinal y la invasión bacteriana, que, en conjunto, pueden generar edema de mucosa intestinal, lesión de vasos arteriales y en última instancia, necrosis. A todo lo anterior, se agrega además los efectos secundarios de los esquemas de tratamiento quimioterapéutico intensivo, uso de esteroides e inducción de neutropenia (31).

El presente estudio busca describir las características epidemiológicas, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica del departamento de Hemato-Oncología del Hospital

Nacional de Niños, del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020. Cabe resaltar, que no se cuenta con previos estudios de esta patología en nuestro país.

La verdadera incidencia de enterocolitis neutropénica es desconocida, la literatura es variada y se caracteriza principalmente por reportes de casos y series de casos, junto con pocos estudios prospectivos. Los primeros informes sobre la incidencia de enterocolitis neutropénica, antes también denominada tiflitis, en autopsias de niños con leucemia, oscilaron entre el 24% y el 38% (4,6]. La literatura más reciente sugiere una incidencia de entre el 0,4% y el 6% en pacientes de oncología pediátrica.

La tasa de incidencia en el periodo estudiado de tiflitis tanto para leucemias, linfomas como tumores sólidos, fue de 2.4 casos por cada 100 casos. De forma específica la tasa de incidencia acumulada de diagnóstico de leucemias en el periodo 2010 a 2020 y en población menor a 13 años, evidenció un rango entre 5.1 casos por 100 habitantes, en los pacientes con diagnóstico de tiflitis durante el periodo evaluado, la incidencia fue de 4.4 por cada 100 casos con leucemia, en dichos pacientes evidenció que se encontró en el rango entre cero para el 2013 y 2016 a 9.8 casos por cada 100 para el 2011 como año con mayor tasa de incidencia. En comparación con la literatura se documentó en nuestro medio una menor incidencia de enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos, la literatura ha referido una incidencia del 5.3% en pacientes con alguna malignidad hematológica, con uso de dosis altas de quimioterapia por leucemias, tumores sólidos o anemia aplásica, En otros estudios se ha referido que la incidencia de tiflitis observada en este estudio es mayor (McCarville et al 3,9%, 33/843), esto probablemente debido a la diferencia en la mayor proporción de pacientes

La muestra total de episodios analizados fue de 40, teniendo 3 pacientes con 2 eventos de enterocolitis neutropénica.

La distribución de los casos según sexo evidenció al sexo masculino como el más frecuente; en base a lo referido en la literatura internacional con respecto los factores de riesgo para el desarrollo de tiflitis, no se ha reconocido al sexo de los pacientes como un predictor o protector para el desarrollo de la patología, a diferencia del uso de tratamiento previo quimioterapéutico, ni se ha establecido una mayor incidencia por sexo, por tanto nuestro hallazgo es útil para revalorar a posterior en un nuevo estudio si existe o no prevalencia de este hallazgo en relación a complicaciones. (1, 35)

El rango de edad más frecuentemente afectado fue el grupo etario de los 6 a 10 años, con un 35.1% y la menor incidencia, se documentó en los menores de un año. Según la bibliografía revisada, a mayor edad al momento del diagnóstico mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones y muerte (1, 2). En nuestro estudio es importante señalar que, de los tres pacientes mayores de 12 años en el estudio, dos de ellos sí presentaron complicaciones e inclusive fallecimiento asociado al cuadro de EN, pero de forma general con el total de pacientes incluidos, no hubo datos de relevancia para determinar una edad con más predisposición a complicaciones, dado que los pacientes que cumplieron criterios de severidad se encontraban en rangos de edad menores, en su mayoría, diferente a lo expuesto a nivel internacional. En conclusión, nuestro estudio no se demostró una relación significativa entre la edad de los pacientes ($p=0.28$) y severidad en el desenlace de estos pacientes según edad, tal como si se describe en la literatura internacional (1,2,31,33).

El estado nutricional en estudios internacionales se ha señalado como un factor influyente en la evolución y manejo de la enfermedad principalmente en pacientes con estado de desnutrición, para el inicio oportuno de nutrición parenteral (15). En nuestro estudio, se describe que la mayoría de los pacientes diagnosticados con EN estaban catalogados como eutróficos, sin embargo, cabe señalar que, en la recolección de datos, el estado nutricional se obtuvo según lo documentado en la lista de problemas de cada paciente, pero dicha clasificación no

contaba con la descripción de parámetros antropométricos como talla, circunferencia brazo y pliegues cutáneos para sustentar la correcta definición nutricional (36). Por tanto, el estado nutricional referido en los expedientes clínicos de los pacientes evidencia que no existe una evaluación objetiva del mismo, lo cual representa un sesgo para el presente estudio a la hora de analizar el estado nutricional como un factor relevante en el desarrollo y evolución de la patología.

La patología de fondo predominantemente asociada a enterocolitis neutropénica (EN) muestra un predominio del 72.9% para los pacientes con Leucemia Aguda y una menor incidencia para los tumores sólidos con un 13.5%. Dicho hallazgo coincide con lo documentado en otros estudios internacionales (5,8), en donde se señala a la leucemia como la malignidad más frecuentemente asociada con el diagnóstico de EN, especialmente posterior a las fases de quimioterapia intensiva. Es importante aquí mencionar, que la EN, no es exclusiva de las malignidades y en nuestro estudio se encontró un caso donde la enfermedad de fondo no era cáncer sino un paciente con diagnóstico de anemia aplásica, sin antecedente de uso de quimioterápicos. Esto refuerza el hecho de que, aunque la enterocolitis neutropénica se debe sospechar principalmente en pacientes oncológicos, también se debe considerar en pacientes con otras patologías asociadas a inmunosupresión y que cursen con neutropenia, quienes también pueden desarrollar esta complicación. (2, 3, 8)

Los quimioterapéuticos asociados al tratamiento del cáncer se han reportado como uno de los factores más importantes para el desarrollo de la patología (1), especialmente los esquemas intensivos de quimioterapia empleados para el tratamiento de las leucemias. De los eventos evaluados, el 97.5% documentó haber recibido tratamiento, 2 a 3 semanas previo al cuadro de EN. El fármaco más frecuentemente relacionado fue el metotrexate en el 72.5% de los casos, siendo importante señalar que el evento ocurrió tanto posterior a la aplicación intratecal como con las dosis intravenosas de 2 a 5 g/m². La vincristina estuvo en el segundo lugar, con un 62.5%. Los estudios de McCarville describen como los agentes

quimioterapéuticos más frecuentes relacionados con EN, a la citosina arabinósido (Ara-C), vincristina, doxorubicina, metotrexato, ciclofosfamida, etopósido (VP-16), daunomicina y prednisona. , nuestros hallazgos muestran datos similares a dicho estudio, siendo el metotrexate y vincristina los más relevantes esto con relación al protocolo de tratamiento utilizado por la institución. Ninguno de los quimioterapéuticos se ha relacionado directamente con la patogenia, pero efectos asociados a mucositis, mielosupresión e íleo paralítico, se asocian comúnmente con NE. Este hallazgo fue compatible con lo documentado en la literatura.(6, 28)

Con respecto al 60% (24/40) de eventos con historia de uso previo de esteroides, 50% de los pacientes tuvo el antecedente de haber recibido dexametasona, la cual es conocida por asociarse a mayores complicaciones infecciosas en términos generales. En el presente estudio el uso de esteroides se implementó en el 76.9% de los casos severos, pero no mostró diferencia estadística significativa entre los grupos para referir que su uso se implicara en mayor o menor riesgo en el aparición de complicaciones ($p = 0.12$) La relación entre la potencial interacción entre no quimioterapéuticos y quimioterapéuticos, no puede ser evaluada en nuestro estudio, es necesario la implementación de estudios prospectivos para evaluar y entender los efectos de edad, drogas, y otras variables en el desarrollo de la EN.

Se ha documentado que el desarrollo de la lesión es usualmente independiente de la respuesta del paciente a la quimioterapia (2), y se describe más probablemente relacionada con las altas dosis de quimioterapia empleadas. El presente estudio ejemplifica que la mayoría de los pacientes con previo antecedente de leucemia principalmente se encontraban, en fases de inducción y consolidación, aunque también hubo casos diagnosticados durante las fases de mantenimiento, lo cual correlaciona con lo expuesto a nivel internacional en relación con que en dichas fases de tratamiento se emplean dosis de tratamiento mayores (28, 31) Cuadro 3.

El uso de factor estimulante de colonias en el grupo estudiado, se documentó en un total de 7 pacientes, de los cuales 5 eran del grupo de pacientes del servicio de oncología (linfomas y tumores sólidos) y únicamente 2 pacientes con leucemia. En estos últimos, se empleó en contexto de EN severa y por el antecedente de neutropenia severa prolongada durante su internamiento en Unidad de Cuidado Intensivo; uno de ellos tuvo un grosor intestinal mayor a 10mm. Existe una interesante correlación entre la recuperación de la neutropenia y la mejoría clínica en los pacientes con EN, ante la implementación del uso del factor estimulante de colonias (FEC) (2). Por el momento no existen guías claras acerca del uso de este tipo de tratamiento. Algunas publicaciones lo recomiendan en pacientes con neutropenia severa, prolongada, valores de neutrófilos absolutos menor a 100, fallo multiorgánico, neumonía (2 3 17). Una propuesta de estudio prospectivo a futuro se puede plantear evaluando su uso durante la EN, en relación con si mejora o acorta la evolución del cuadro.

En relación con las manifestaciones clínicas de la EN, no hay síntomas ni signos patognomónicos (35). La sospecha diagnóstica se basa en la presencia de características clínicas (fiebre y dolor abdominal) y hallazgos de laboratorio como la presencia de neutropenia, asociado a cambios en estudios de gabinete (ultrasonido o tomografía) (1). En el presente estudio la totalidad de pacientes presentaron síntomas. La presencia de criterios menores se evidencia el 57.5% y el 42.5% para criterios mayores. Cuadro. El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en 85.0% de los casos, seguido de la fiebre dicho hallazgo es congruente con lo frecuente expuesto con EN, en donde el síntoma inicial y mayor referido es el dolor abdominal y la fiebre (1, 5), demostrando que nuestro que en nuestro medio la presentación clínica inicial es consecuente a lo descrito. . La presencia de estreñimiento, está asociado efectos secundarios propios de los medicamentos como es el caso de vincristina que causa hipomotilidad intestinal, este tipo de efectos se ha propuesto puede crear condiciones favorables para el crecimiento excesivo y la translocación bacteriana, que predisponen al desarrollo de tiflitis (5) no fue posible definirla como factor de riesgo, dado que en el 45% se desconocía

la existencia o no de dicho síntoma; consideramos relevante dicho hallazgo para evaluarse en estudios prospectivos futuros.

Para analizar el tiempo de evolución de los síntomas, se organizó la muestra en dos grupos en base las horas de retraso para el diagnóstico posterior inicio de síntomas, el 92.5% de los pacientes, tuvo más de 12 horas de síntomas previo al diagnóstico, esto a pesar de ser una patología que ha demostrado que un alto índice de sospecha clínica, y una respuesta rápida para inicio de tratamiento médico, puede disminuir la aparición de complicaciones, como descrito principalmente en la necesidad de intervenciones quirúrgicas (21), es primordial la reducción del tiempo de atención en nuestro medio, por medio de la implementación de estudios de gabinete oportunos a demostrar los cambios patológicos de la pared intestinal que forman parte de los criterios diagnósticos e iniciar un pronto tratamiento médico.

La tríada característica de la EN, fiebre-dolor abdominal-neutropenia, puede no estar presente en todos los casos (1-5). La literatura revisada habla de reportes de sólo 22% de los pacientes con la tríada característica presente, en nuestro estudio se documentó en el 32.5% de los eventos, nuestro estudio documenta que los síntomas más frecuentes como esta descrito a nivel internacional son fiebre y dolor abdominal como manifestación inicial, además la presencia de un gran número de pacientes con neutropenia puede estar relacionado a previos estados de inmunosupresión consecuentes a los esquemas de tratamiento intensivo utilizados principalmente en los pacientes del grupo de leucemias que conforman la mayoría de la muestra

La presencia de neutropenia es conocida como un importante factor de riesgo para el desarrollo de EN, tanto en pacientes con enfermedad maligna como otros casos de inmunosupresión. La literatura describe un mayor riesgo especialmente en aquellos pacientes con conteos absolutos de neutrófilos inferiores a 500/ μ L (2-3). Por lo general, los síntomas se asocian al descenso de los conteos leucocitarios, dos a tres semanas posterior a la administración de quimioterapia (2,3) y una

semana antes del inicio del dolor abdominal. En el presente estudio se evalúa la presencia o no de neutropenia en el momento del inicio de la sintomatología y se determinó su duración a partir de ese momento. Un 92.5% de los eventos se asociaron con neutropenia, únicamente tres pacientes tenían conteos normales de neutrófilos. Por lo cual podemos también señalar, que la ausencia de neutropenia no descarta el diagnóstico o la sospecha de la EN.

En la mayoría de los eventos con neutropenia (91.8%) se encontró una cuantificación de neutrófilos absolutos con cifras menores de 500/uL. Con respecto a la duración de la neutropenia, fue mayor a 7 días en el 40.7% de los casos sin severidad documentada y en 38.5% los casos con catalogados como severos; estas características evaluadas no demostraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.56$), (cuadro 13) en comparación con lo descrito en la literatura, donde se ha relacionado con la presencia de inestabilidad hemodinámica y peor desenlace (3).

Aunque los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, se observa la presencia de hipoalbuminemia en el 42.5% de los eventos estudiados. La hipoalbuminemia es relativamente común en la EN, se atribuye a causas multifactoriales, derivada de una pérdida de proteínas y electrolitos en las heces, ingesta oral limitada y enfermedad renal secundaria, aunque no se ha asociado significativamente con la gravedad de la tiflitis, algunos estudios han observado que su progresión pueden servir como marcador indirecto de la gravedad de la tiflitis, otros hallazgos paraclínicos Moran et cols (37), reportaron hipocalcemia y acidosis metabólica, como las alteraciones bioquímicas más frecuentes en pacientes con EN severa, nuestro estudio no contempló el análisis de estas variables. En nuestro estudio la hipoalbuminemia se documentó en el 61.5% de los casos severos y en el 33.3% de los casos no severos, dicho hallazgo no demostró diferencias significativas por medio del cálculo Chi-cuadrado con ajuste de Fisher ($p=0.18$).

El diagnóstico de EN debe ser confirmado por estudios de gabinete, siendo el ultrasonido el método ideal de diagnóstico (aumento del grosor de la pared

intestinal igual o mayor a 4mm). El mismo ofrece ventajas significativas respecto al uso de tomografía, especialmente la menor exposición a los efectos potenciales de la radiación, máxime que en la mayoría de los casos será necesario la realización de más controles de seguimiento. Aun así, es necesario recordar que la realización del ultrasonido es operador dependiente, y si existen dudas o incongruencias clínicas respecto al ultrasonido, el método siguiente de elección para confirmar el diagnóstico sería la tomografía. (1) En el presente estudio, el 97.5% de los eventos fueron evaluados por medio de ultrasonido, sólo en el 7.5 % se realizó además una tomografía. Cuadro 10

El compromiso de la mucosa intestinal, como parte de las lesiones en la EN, se ha descrito como un factor de vulnerabilidad para la invasión de bacterias patógenas, con el consecuente riesgo de bacteriemia. Dentro de los organismos descritos a nivel internacional principalmente tenemos a los organismos Gram negativos, *Clostridium difficile*, virus como el Citomegalovirus y hongos como la *Candida albicans*, tanto en combinación como aislados; no se ha descrito asociaciones específicas de estos patógenos en EN (2). En nuestro estudio se logra documentar la recolección de cultivos en el 80% de los eventos, encontrando hemocultivos positivos en 31.2% de los casos, con los siguientes gérmenes encontrados: *Escherichia coli* y *Candida albicans*, seguido del *Bacillus* sp y de la *Salmonella enteritidis* con 3.2% para cada germen. La infección por *Clostridium difficile* Glutamato Deshidrogenasa (GdH+) de *Clostridium difficile* se reportó en 3 de los casos (7.5%) y ninguno de estos casos se catalogó como severo. No se logró documentar ningún caso por Citomegalovirus. Los estudios internacionales mencionan el hallazgo de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Candida albicans* y Citomegalovirus (1,10). Es necesario señalar que no se realizó toma de cultivos en todos los casos, por tanto, existe un sesgo que se debe mejorar en el manejo de casos futuros.

Según la literatura revisada, los sitios anatómicos principalmente afectados en EN son el intestino delgado y la primera porción del colon (5,6), este hallazgo se atribuye a la limitada distensibilidad y limitado flujo sanguíneo de estas áreas (2). Nuestro estudio documentó 37.5% de eventos a nivel del colon ascendente, seguido por el intestino delgado en el 25%, cifras que coinciden con lo registrado en estudios internacionales previos. En nuestra casuística, no se documentaron casos con afección de colon transversal, pero sí otras porciones del intestino grueso, por lo que toda la extensión tanto del intestino delgado como del grueso deben ser valoradas durante la evaluación ultrasonográfica.

Con respecto al grosor de la mucosa intestinal predominan los eventos con afectación de 6mm en un 27.5%, seguido de 8mm en un 17.5% y 15% de los eventos con grosor superior a los 10mm. Este último hallazgo es relevante, dado que existe un mayor riesgo de pobre desenlace o muerte para estos pacientes (26). Son muchas las publicaciones que describen que por encima de la cifra de los 10 mm es recomendado el manejo quirúrgico con desfuncionalización de la porción intestinal comprometida. De los 6 eventos asociados con un grosor mayor a 10mm de nuestra población, cinco ameritaron intervención quirúrgica, lo cual confirma la necesidad de este abordaje.

La importancia de la temprana instauración del tratamiento antibiótico de amplio espectro radica en la rápida progresión que pueden tener estos casos hacia el shock séptico, fallo multiorgánico y muerte (2). La terapia combinada con dos o más antibióticos ha sido la elección en pacientes neutropénicos de alto riesgo (7). Dicha cobertura antibiótica debe estar orientada a tratamiento de amplio espectro (2,3,11,12) para Gram positivos y Gram negativos, además de cobertura contra *Pseudomonas* y hongos, según la sensibilidad microbiológica de cada región (1-2). La monoterapia con piperacilina-tazobactam o meropenem, a pesar de asociar adecuada respuesta, en la actualidad se recomienda el uso de tratamiento múltiple (12), dado la alta incidencia de gérmenes multirresistentes y bacterias productoras de beta lactamasa. Los casos analizados en el presente estudio utilizaron

Vancomicina en el 82.5% de los eventos, seguido por el metronidazol en el 77.5% de los casos y en menor frecuencia la piperacilina-tazobactam en el 2.5%.

Cuando el manejo médico ha sido oportuno, mediante soporte hemodinámico, reposo gástrico, manejo de trastornos electrolíticos y antibioticoterapia de amplio espectro, se ha demostrado que la cirugía puede reservarse para los casos severos (2, 3,6,7,28). En el estudio el 30% (12 eventos) de los eventos fueron intervenidos quirúrgicamente, de los cuales nueve eventos requirieron la realización de una ostomía. En dichos pacientes, la indicación de cirugía fue determinada por la persistencia del deterioro clínico. En contraste con estudios realizados como Cartoni et al, en donde el grado de complicaciones fue del 60%, la intervención quirúrgica fue asociada principalmente al grado de engrosamiento de la pared intestinal principalmente mayor a 10mm, nuestro estudio documentó la presencia de mediciones en su mayoría inferiores a 8mm, lo que podría correlacionarse con el menor número de intervenciones quirúrgicas.

En pacientes neutropénicos se han sugerido medidas terapéuticas que incluyen la descontaminación selectiva y el uso de agentes citoprotectores enterales como la glutamina, para minimizar los posibles efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se necesitan más estudios para proporcionar evidencia de su uso en EN (3, 5, 15). Ninguno de los pacientes analizados tuvo consignado en el expediente el uso de glutamina.

En cuanto a la recurrencia de EN, 3 pacientes presentaron recurrencia de la EN, para un 7.5%, siendo todos ellos pacientes con diagnóstico de leucemia. Se ha descrito que los niños tratados por linfoma de Burkitt tienen riesgo de EN recurrente (23). En nuestro estudio, encontramos que la mayor incidencia de EN ocurrió en las neoplasias hematológicas, en comparación con los tumores sólidos.

La evaluación del requerimiento de atención por enfermedad grave evidenció que el 22.5% ameritó manejo en la Unidad de Cuidado Intensivo y el 20% requirió ventilación mecánica asistida. Analizando las complicaciones presentadas, 12.5% de los casos presentó síndrome compartimental abdominal, 10% perforación y shock séptico. En el presente estudio se reporta una baja cantidad de pacientes que han progresado a cuadros clínicos severos, que es congruente con los estudios internacionales donde el porcentaje de complicaciones también se describe inferior al 28% (1,33) esto probable en relación con el seguimiento y tratamiento médico agresivo posterior el inicio de la EN

Las tasas de mortalidad reportadas por la literatura internacional, para la EN se han reducido del 8,2% en las décadas anteriores (3), al 2,5% al 5% en la última década (8,23). La mortalidad para pacientes con EN, encontrada en el estudio fue baja, la incidencia de fallecimiento relacionada con complicaciones por EN, en comparación a estudios que determinaban una incidencia del 8.2% entre niños con cáncer entre los años 1962 y 1992(1). En total fueron 3 pacientes fallecidos en relación con el cuadro de EN representado una letalidad del 7.5% por debajo de lo referido internacionalmente. La sobrevida global calculada a los 30 días de seguimiento fue de 89.0%(IC95%:67.9-96.6) para el conjunto de eventos analizados. Especulamos que la diferencia puede deberse a la mayor proporción de pacientes

Nuestros hallazgos respaldan la importancia de un enfoque individualizado para cada paciente, basado en un alto índice de sospecha, tratamiento médico temprano con antibióticos de amplio espectro y reposo intestinal, con lo que se puede lograr un resultado exitoso en la mayoría niños.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio del grupo de pacientes asociado a enterocolitis neutropénica en Costa Rica, se documentó como patología de fondo predominantemente la Leucemia Linfocítica Aguda, que al igual a lo descrito a nivel internacional, se asocia a especialmente a tiflitis, posterior a las fases de quimioterapia intensiva (inducción y consolidación).

El estudio revela un mayor número de pacientes del sexo masculino, sin asociar datos estadísticamente significativos al igual que lo expuesto internacionalmente que pueda relacionar al género como un factor predictor o protector para el desarrollo de enterocolitis, además a pesar de que a nivel internacional se describe un mayor riesgo a complicaciones con respecto edad, en nuestro estudio no hubo relación con edad y severidad.

La triada diagnóstica es una herramienta que facilita el diagnóstico diferencial en la enterocolitis neutropénica, pero como se documentó en nuestro estudio únicamente el 32.5% de los pacientes cumplieron con los tres hallazgos, por tanto, se deben tener en cuenta los otros signos de alarma para no retrasar el diagnóstico oportuno de la patología.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EN son el dolor abdominal, la fiebre y la neutropenia, sin embargo, no hay signos patognomónicos, por lo que es primordial la alta sospecha para también reducir el tiempo requerido para llegar al diagnóstico.

La presencia de neutropenia es un importante factor de riesgo para el desarrollo de EN, pero su ausencia, no descarta el diagnóstico o la sospecha de la EN.

La documentación de enterocolitis neutropénica posterior a la implementación de esquemas de tratamiento quimioterapéutico intensivo, que, si

se documentó con relación a fármacos también relacionados en estudios internacionales, hace evidente la necesidad de estudios prospectivos, a revalorar tanto dosis de tratamiento como uso de fármacos como factor de riesgo para su desarrollo.

La relación entre la potencial interacción entre fármacos no quimioterapéuticos y quimioterapéuticos, no puede ser evaluada en nuestro estudio, es necesario la implementación de estudios prospectivos para evaluar y entender los efectos de edad, drogas, y otras variables en el desarrollo de la EN.

Diagnóstico precoz mediante estudios de imágenes, identificación de complicaciones y puede disminuir las complicaciones graves.

En Costa Rica el estudio de gabinete de elección es el ultrasonido, al ser un estudio, sensible, no invasivo y de bajo costo, facilita la documentación del grosor de la pared intestinal, a pesar de ello en caso de duda diagnóstica la TAC debe considerarse como medio alternativo.

Se documentó una relación causal en la mayoría de los pacientes que presentaron bacteriemia como complicaciones del cuadro, documentando al igual a o descrito a nivel internacional gérmenes principalmente como E. coli

En Costa Rica la implementación del manejo médico, mediante soporte hemodinámico, reposo gástrico y antibioticoterapia de amplio espectro, prevalece a la intervención quirúrgica, la misma reservada para complicaciones severas.

La colitis neutropénica es una complicación grave durante el tratamiento del cáncer, principalmente en pacientes con previo antecedente de uso de esquemas de quimioterapia intensiva dos tres semanas previo inicio de la sintomatología

La importancia de la temprana instauración del tratamiento antibiótico de amplio espectro radica en la rápida progresión que pueden tener estos casos hacia el shock séptico, fallo multiorgánico y muerte.

LIMITACIONES Y SESGOS

Limitaciones:

1. Las inherentes a un estudio retrospectivo.
2. La muestra total de pacientes pequeña.
3. Los reportes ultrasonográficos no describían la longitud del intestino comprometido.
4. Existió limitación de los datos y disponibilidad de estos, al abarcar pacientes de más de 10 años, los expedientes físicos o información ya no se encuentran en el hospital o archivo clínico.
5. Existió limitación de los datos de expedientes digitalizados, en relación con el orden cronológico de las notas medicas o internamientos, lo que dificulta la localización de los datos de evolución de cada paciente.

Sesgos:

1. El archivo estadístico del HNN, no cuenta con un código específico para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica

RECOMENDACIONES

Como parte de este protocolo y habiendo analizado los resultados presentes, se brindan las siguientes recomendaciones.

- Establecer un código de diagnóstico específico para enterocolitis neutropénica, dado que en la actualidad el código asociado k.37, genera confusión con otro diagnóstico asociado a apendicitis.
- Realizar un estudio prospectivo en los pacientes de riesgo que documente otros factores de riesgo para severidad como hallazgos de laboratorio dentro de los cuales tenemos, trastornos ácido base (acidosis metabólica), trastornos hidroelectrolíticos (hipocalemia), así como respuesta a tratamientos que a nivel internacional han demostrado influir en el desenlace de la evolución, como es el caso de la glutamina y el factor estimulante de colonias.
- Durante la valoración complementaria de los estudios de gabinete como el ultrasonido, recomendar no solo la medición del grosor de la mucosa sino también la extensión longitudinal del intestino comprometido.
- Establecer protocolo de seguimiento y valoración conjunta con cirugía pediátrica, principalmente a valorar la pronta intervención quirúrgica de aquellos pacientes en donde se documenta un grosor intestinal mayor a 10mm, dado el riesgo de desarrollar complicaciones como perforación intestinal.
- Descripción de parámetros antropométricos como talla, circunferencia brazo y pliegues cutáneos para sustentar la correcta definición del estado nutricional del paciente durante su evolución hospitalaria.

ANEXOS

Cuadros

Cuadro 1: Características demográficas de pacientes con Enterocolitis Neutropénica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=37)		
Sexo, n (%)		
Hombre		19 (51.4)
Mujer		18 (48.6)
Edad (años), n (%)		
Menor a 1		2 (5.4)
De 1 a 5		12 (32.4)
De 6 a 10		13 (35.1)
De 11 a 12		7 (18.9)
Mayor de 12		3 (8.1)
Raza, n (%)		
Blanca		37 (100.0)
Estado Nutricional, n (%)		
Eutrofia		27 (72.9)
Desnutrición Proteico-Calórica		9 (24.3)
Sobrepeso/Obesidad		1 (2.5)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 2: Distribución de pacientes con Enterocolitis Neutropénica según diagnóstico Hemato-Oncológico. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=37)

Enfermedad de Fondo, n (%)

Leucemia aguda 27 (72.9)

- Leucemia Linfoide Aguda 24 (64.7)
- Leucemia Mieloide Aguda 2 (5.4)
- Leucemia Bilineal 1 (2.7)

Tumor sólido 5 (13.5)

- Germinoma Sistema Nervioso Central 1 (2.7)
- Rabdomiosarcoma Parafaríngeo 1 (2.7)
- Neuroblastoma Cervical 1 (2.7)
- Osteosarcoma 1 (2.7)

Linfoma 4 (10.8)

- Linfoma Hodgkin 2 (5.4)
- Linfoma No Hodgkin 2 (5.4)

Anemia Aplásica 1 (2.7)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz
Herrera”

Cuadro 3: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según etapa tratamiento. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Etapas de tratamiento, n (%)	
Inducción LLA	17 (42.5)
Consolidación LLA	12 (30.0)
Mantenimiento LLA	6 (15.0)
Otros Esquemas Tumor Sólido	5 (12,5)
Protocolos Linfoma	5 (12.5)
Protocolos LMA	3 (7.5)
No relacionado con quimioterapia	1 (2.5)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 4: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según tratamiento previo. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Tratamiento n (%)	
Metotrexate	29 (72.5)
Vincristina	25 (62.5)
Citarabina	15 (37.5)
Daunorrubicina/Doxorrubicina	13 (32.5)
L-Asparginasa	13 (32.5)
Prednisolona	12 (30.0)
Dexametasona	10 (25.0)
VP-16	7 (17.5)
Mercaptopurina	7 (17.5)
Ifosfamida/Ciclofosfamida	6 (15.0)
Factor estimulante colonias	4 (10.0)
Cisplatino	2 (5.0)
Imatibid	2 (5.0)
Actinocimina	1 (2.5)
Bleomicina	1 (2.5)
Adriamicina	1 (2.5)
Mitoxantrone	1 (2.5)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 5: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según presentación clínica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Síntomas, n (%)

Dolor abdominal	34 (85.0)
Fiebre	18 (45.0)
Diarrea	17 (42.5)
Vómito	9 (22.5)
Distensión abdominal	6 (15.0)
Mucositis	1 (2.5)

Tiempo de evolución (días), n (%)

Más de 12	37 (92.5)
De 6 a 12	3 (7.5)

Estreñimiento previo n (%)

Desconocido	18 (45.0)
No	16 (40.0)
Sí	6 (15.0)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz
Herrera”

Cuadro 6: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según presencia de neutropenia al diagnóstico. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)	
Neutropenia al diagnóstico, n (%)	37 (92.5)
Cuantificación de Neutrófilos absolutos, n (%)	
De 500 a 1000 (Moderada)	3 (8.1)
Menor 500 (Severa)	34 (91.8)
Duración de la Neutropenia (días), n (%)	
Documentado	23 (56.8)
• Menor a 7	7 (30.4)
• Mayor a 7	16 (69.5)
Desconocido	16 (43.2)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 7: Distribución de eventos de Enterocolitis Neutropénica según tipo y resultado de cultivo. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)	
Cultivos Realizados, n (%)	32 (80%)
Tipo de Cultivo con resultado positivo, n (%)	
Hemocultivo	10 (32.2)
Heces	3 (7.5)
Peritoneal	1 (2.5)

*Denominador: Total de casos con cultivo positivo

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 8: Distribución de casos de Enterocolitis Neutropénica con cultivo positivo según germen asilado. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=32)

Germen Documentado en Hemocultivo, n (%)

<i>Escherichia coli</i>	2 (6.2)
<i>Candida albicans</i>	2 (6.2)
<i>Salmonella enteritis</i>	1 (3.1)
<i>Bacillus spp</i>	1 (3.1)
<i>Enterococos clocae</i>	1 (3.1)
<i>Moraxella lacunata</i>	1 (3.1)
<i>Kleibsiella pneumoniae</i>	1 (3.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (3.1)
<i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilino</i>	1 (3.1)

Germen Documentado en Liquido Peritoneal ,n (%)

<i>Stenotiophomona maltophila</i>	1 (3.1)
-----------------------------------	---------

Germen Documentado en GdH+, n = 40 (%)

<i>Clostridium difficile</i>	3 (7.5)
------------------------------	---------

*Denominador: Total de casos con cultivo positivo

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz
Herrera”

Cuadro 9: Distribución de eventos de Enterocolitis según grosor de la mucosa intestinal. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Grosor de la mucosa intestinal, n (%)	
3 mm	2 (5.0)
4 mm	4 (10.0)
5 mm	6 (15.0)
6 mm	11 (27.5)
7 mm	2 (5.0)
8 mm	7 (17.5)
9 mm	1 (2.5)
>10 mm	6 (15.0)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 10: Distribución de eventos de Enterocolitis según región intestinal comprometida. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Porción comprometida, n (%)	
Colon ascendente	15 (37.5)
Intestino delgado	10 (25.0)
Colon descendente	5 (12.5)
Sigmoides	3 (7.5)
Recto	2 (5.0)
Pancolitis	3 (7.5)
Desconocido	2 (5.0)
Transverso	0 (0.0)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 11: Distribución de eventos de Enterocolitis según antibiótico y procedimiento indicado como parte del tratamiento. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Antibiótico, n (%)	
Vancomicina	33 (82.5)
Metronidazol	31 (77.5)
Aminoglucósido	26 (65.0)
Ceftazidima	19 (47.5)
Meropenem	13 (32.5)
Anfotericina B	4 (10.0)
Caspofungina	4 (10.0)
Oxacilina	4 (10.0)
Cefotaxima	2 (5.0)
Clindamicina	1 (2.5)
Piperacilina-Tazobactam	1 (2.5)
Procedimiento	
Cirugía	12 (30.0)
Colostomía	10 (25.0)
Revisión y lavado de la cavidad abdominal	3 (7.5)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Cuadro 12: Distribución de eventos de Enterocolitis según requerimientos de atención por enfermedad grave y presencia de complicaciones. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 (n=40)

Requerimientos por enfermedad crítica, n (%)

UCI	9 (22.5)
Ventilación Mecánica Asistida	8 (20.0)
Requerimiento de inotrópicos	8 (20.0)

Complicaciones, n (%)

Síndrome Compartimental	5 (12.5)
Perforación	4 (10.0)
Shock Séptico	4 (10.0)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 12: Distribución de eventos con Enterocolitis Neutropénica según presencia de criterios mayores y menores. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020 n=40

Criterios

Mayores n (%)

Neutropenia+ Engrosamiento de pared abdominal de 4 a 30 mm + Fiebre 17 (42.5)

Menores n (%)

Dolor abdominal, distensión abdominal, cólicos, diarrea y sangrado gastrointestinal en el tracto inferior 23 (57.5)

Triada característica (Neutropenia + Fiebre + Dolor abdominal) 13 (32.5)

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro 13: Comparación de características de evento de Enterocolitis Neutropénica según de severidad presente. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020

Características	Criterio de Severidad*				Valor p
	Ausente		Presente		
	N=27		N=13		
Triada Característica	10	37.0	3	23.1	0.30**
Edad (años)					
Menor a 1	1	3.7	1	7.7	0.28**
De 1 a 5	7	25.9	5	38.5	
De 6 a 10	13	48.2	2	15.4	
De 11 a 12	4	14.8	3	23.1	

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cuadro14 : Determinación de tasa incidencia acumulada de tiflitis en pacientes con diagnóstico de cáncer en general en menores de 13 años. Costa Rica, 2010-2020

Año	Total, casos	Casos de Tiflitis	Tasa de incidencia (x 100)
2010	146	2	1.4
2011	122	7	5.7
2012	136	6	4.4
2013	129	0	0.0
2014	126	2	1.6
2015	131	4	3.1
2016	169	1	0.6
2017	172	7	4.1
2018	168	4	2.4
2019	168	2	1.2

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

*Según proyecciones oficiales de población de Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), **Casos hasta setiembre,2020

Cuadro 15: Determinación de tasa incidencia acumulada de tiflitis en pacientes con leucemias en menores de 13 años. Costa Rica, 2010-2020

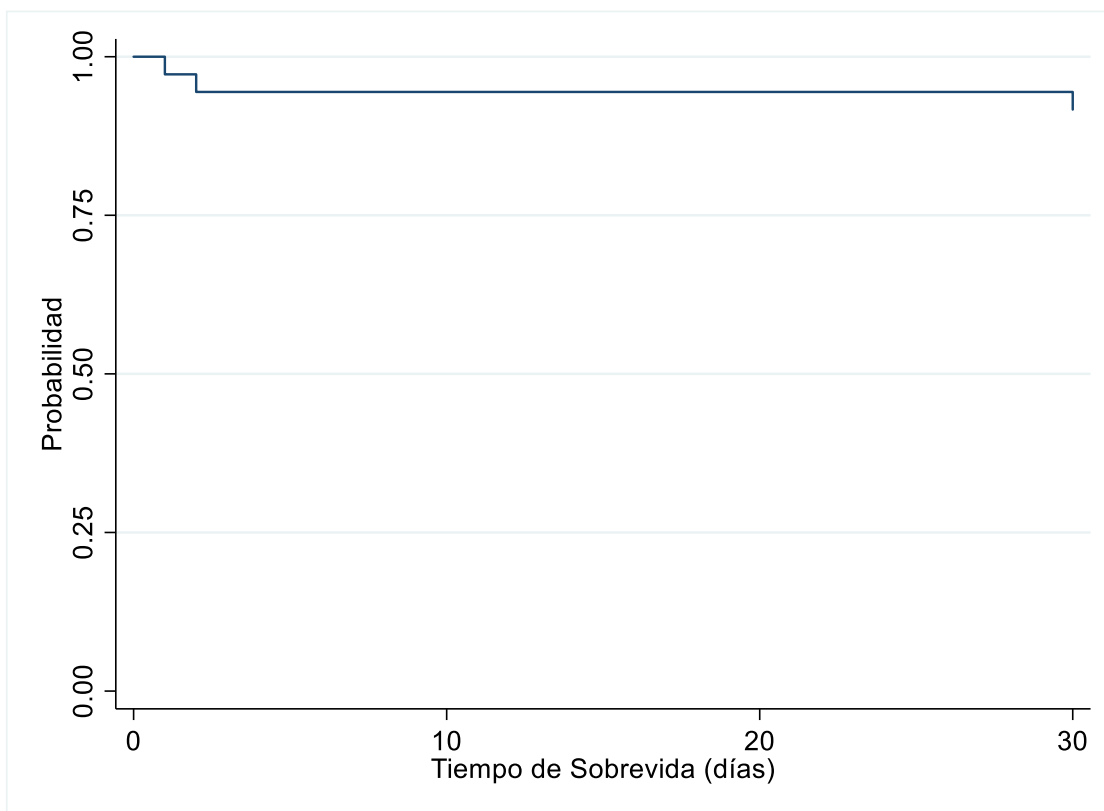
Año	Total, de casos	Casos con Tiflitis	Tasa de incidencia (x 100)
2010	63	2	3.2
2011	61	6	9.8
2012	64	4	6.3
2013	60	0	0.0
2014	53	1	1.9
2015	49	2	4.1
2016	66	0	0.0
2017	63	5	7.9
2018	60	3	5.0
2019	69	1	1.4
2020*	53	5	9.4

*Hasta setiembre, 2020

Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz

Figuras

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de seguimiento de posterior a diagnóstico de evento de Enterocolitis Neutropénica. Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños. 2010-2020



Fuente: Datos del Archivo Clínico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Fecha de recolección: _____ Responsable de recolección: () KCH () JDA () CEC () GSH

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Epidemiología, evolución clínica, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Neutrópica del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños, del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020”

Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Nacional de Niños del 01 de enero de 2010 al 30 setiembre 2020, con diagnóstico de Enterocolitis Neutrópica o “Tiflitis”

Criterios de Exclusión

- Expedientes clínicos incompletos

Número de caso: _____ Fecha de última cita de seguimiento: _____

Sexo () Masculino () Femenino

Edad _____ () < 1 año 2.() 1-5 años 3.() 6-10 años () 11-12 años () > 13 años

Raza () Blanca () Negra () Indígena () Oriental

Fecha de diagnóstico de la EN: _____

Estado nutricional () Eutrofia () DPC () Sobrepeso/Obesidad

Enfermedad de fondo

() LLA () LMA () Linfoma H () Linfoma NH () AAA () Tumor sólido
_____ () Otro _____

Fase de tratamiento

() Previo inicio de QMT () Inducción () Consolidación () Mantenimiento () otro fase de
tratamiento _____

¿Cuál fármaco se recibió 2-3 semanas previo al cuadro?

- () MTX Dosis y vía _____
() VCR () CFM () Ara-C () DAU/Doxo
() Dexametasona () Prednisona () FEC
() Topotecan () Idarrubicina () Carboplatino
() Otro _____

Síntomas al diagnóstico

() Fiebre () Dolor abdominal () Vómitos () Diarrea
() Distensión abdominal () Mucositis

Tiempo de evolución _____

Antecedente de estreñimiento en la semana previo al cuadro

() Sí () No () Desconocido

Investigador principal: Dra. Karla Chaves Herrera (KCH)

Subinvestigador: Dra. Gabriela Soto Herrera (GSH) Dr. Jorge Delgado Arguedas (JDA) y Dra. Carolina Espinoza Contreras (CEC)

Fecha de recolección: _____ Responsable de recolección: () KCH () JDA () CEC () GSH

Presencia de neutropenia al diagnóstico

() Sin neutropenia NA > 1500/uL

() NA 1000-1500/uL () NA 500-1000/uL () NA < 500/uL

Duración de la neutropenia

() < 7 días () > 7 días () Desconocido

Hipoalbuminemia (Albúmina < 3g/dL)

() Sí () No () Desconocido

Cultivos () Negativo () Positivo Germen _____

() Hemocultivo () Cultivo de heces () Cultivo líquido peritoneal

Infección por *Clostridium difficile*, documentada por GdH+

() Sí () No

Método diagnóstico para establecer el diagnóstico

() US de abdomen () TAC de abdomen () Ambos

Grossor del lumen máximo documentado

() 3 mm () 4 mm () 5 mm () 6 mm () 7 mm () 8 mm () 9 mm () > 10 mm () Desconocido

Porción del intestino comprometida

() Intestino delgado

() Colon ascendente () Colon transversal

() Colon descendente

() Recto

() Sigmoide

() Pancolitis

() Desconocido

Manejo

- NVO () < 7 días () 10 días () 14 días () > 14 días

- Cobertura antibiótica

() Piperacilina-Tazobactam () Metronidazol () Clindamicina () Vancomicina

() Ceftazidime/Cefo () Amikacina/Gentamicina () Anfotericina B

() Caspofungina () Otro: _____

- Cirugía

() Sí () No

() Colostomía

() Revisión y lavado de cavidad

Necesidad de traslado a UCI () Sí () No

VMA () Sí () No

Soporte inotrópico () Sí () No

Complicaciones () Perforación intestinal () Shock séptico

() Otro: _____

Uso de Glutamina () Sí () No

Episodios () Primer () Segundo () Tercero

Muerte () Sí () No Causa: _____

Investigador principal: Dra. Karla Chaves Herrera (KCH)

Subinvestigador: Dra. Gabriela Soto Herrera (GSH) Dr. Jorge Delgado Arguedas (JDA) y Dra. Carolina Espinoza Contreras (CEC)

2

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarville MB, Adelman CS, Chenghong L, Xiong X., Furman W. et al. Typhlitis in Childhood Cancer. *Cancer* 2005; 104:380-7.
2. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27:415-422.
3. Rodriguez FG., Dasilva G., Wexner SD. Neutropenic Enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23(1):42-47
4. Bremer CT, Monahan BP. Necrotizing enterocolitis in neutropenia and |chemotherapy: a clinical update and old lessons relearned. *Curr Gastro Rep* 2006; 8:333-341.
5. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients-experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 44:381-385.
6. Davila M. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:44-47
7. Kai L, Shan Z, Kuiran D, et al. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:1191-1195.
8. Mullassery D, Bader A, Battersby A, Mohammad Z, Jones E, Parmar C et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients—experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44(2):381-385.
9. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24:577-584.
10. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC. et al. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin infect Dis* 1993; 17:484-490.
11. Paganini H, Santolaya ME, Alvarez M. et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. *Revista chilena de infectología* 2011; 28(1):10-38.
12. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in

- childhood hematological malignancies. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25:291-299.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases' society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4):56-93.
 14. Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30:887-890.
 15. Bollharder L., Pfeil A., Tomonaga Y., Schwenkglenks M. A systemic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clinical nutrition* 2013; 32:213-223.
 16. Sundell N, Bostrom H, Edenholm M, et al. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Paediatrica* 2012;101(3):308-12.
 17. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75: 1–13.
 18. Portugal R., Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Review of Hematology* 2017, DOI:10.1080/17474086.2017.1280389.
 19. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, et al. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:630-634
 20. Wade DS, Nava HR, Douglass Jr HO. Neutropenic enterocolitis. *Clinical diagnosis and treatment. Cancer* 1992; 69: 17-23
 21. Wade DS, Douglass H, Nava HR, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990; 125: 1119-1127
 22. Fike FB, Mortellaro V, Juang D, et al. Neutropenic Colitis in children. *Journal of Surgical Research* 2011; 170:73-76
 23. Williams N, Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *Br J Surg* 1997; 84:1200-05.

24. Hobson MJ, Carney DE, Molik KE. Appendicitis in childhood hematologic malignancies: analysis and comparison with typhilitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:214-20.
25. Nesher L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 711-717
26. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19: 756-761
27. Home | St. Jude Cure4Kids: An International Medical Education Website & Online Collaboration Center, https://www.cure4kids.org/ums/home/seminars/seminars_list/seminar_detail/?pts_id=3967
28. User İ, Akbayram S, Özokutan B. Clinical Presentation, Prognostic Factors, and Outcome in Neutropenic Enteropathy of Childhood Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2018;40(3):216-220.
29. Castagnola E, Ruberto E, Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(25):5853.
30. Aksoy D, Tanrıover M, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Annals of Oncology*. 2007;18(1):183-189.
31. Shafey A, Ethier M, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Enteritis, Typhilitis, and Colitis in Children with Acute Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2013;35(7):514-517.
32. Nesher L, Rolston K. Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;56(5):711-717.
33. Fouad E, Morsy A, Kamel H, Ali A. Neutropenic enterocolitis in pediatric leukemia patients treated with intensive chemotherapy in Upper Egypt. *PEDIATRIC INVESTIGATION*. 2020;4(1):5-10.

34. Baerg J, Murphy J, Anderson R, Magee J. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *Journal of Pediatric Surgery*. 1999;34(7):1068-1071.
35. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fisher S, Levy I. Risk Factors for Typhlitis in Pediatric Patients with Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2009;31(9):630-634.
36. Trovar S, Navarro J, Fernández M. Evaluación del Estado Nutricional en Niños Conceptos actuales. *Honduras Pediátrica*. 1997; XVIII (2):47-50.
37. Azua Córdoba, G., 2018. Situación Del Cáncer En Costa Rica.
38. Aksoy D, Tanriover M, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Annals of Oncology*. 2007;18(1):183-189.
39. Sistema de Consultas | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y CENSOS [Internet]. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.inec.cr/sistema-de-consultas>